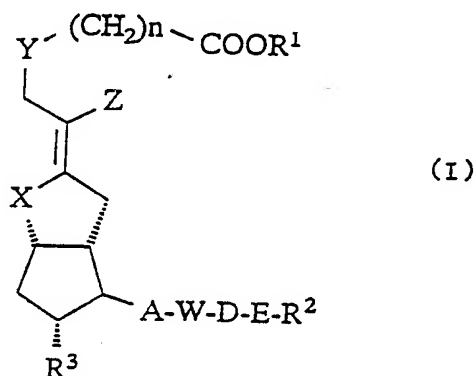


(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 31/557, 49/04, 49/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/07875 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. April 1993 (29.04.93)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE92/00904 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Oktober 1992 (22.10.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 35 193.2 22. Oktober 1991 (22.10.91) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHE- RING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Mül- lerstr. 170/78, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KLOPP, Rainer [DE/DE]; Hanns Eisler Str. 4, D-1055 Berlin (DE). NIEMER, Wolfgang [DE/DE]; Simon Dach Str. 5, D-1035 Berlin (DE). SCHIPPEL, Wolfgang [DE/DE]; Rigaer Str. 66, D-1035 Berlin (DE). KRAUSE, Werner [DE/DE]; Rauhfußgasse 7a, D-1000 Berlin 27 (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>

(54) Title: USE OF PROSTACYCLIN DERIVATIVES TO PREVENT OR TREAT DISORDERS OF THE MICROCIRCULATING SYSTEM WHEN X-RAY, NMR OR ULTRASONIC CONTRASTING AGENTS ARE ADMINISTERED

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PROSTACYCLIN-DERIVATEN ZUR VERHINDERUNG ODER BEHANDLUNG VON STÖRUNGEN DER MIKROZIRKULATION BEI GABE VON RÖNTGEN-, NMR- ODER ULTRASCHALLKONTRASTMITTELN



(57) Abstract

Described is the use of a prostacyclin derivative of general formula (I), in which R¹, X, Y, Z, A, W, D, E, R² and R³ may have various identities, in the preparation of a drug to prevent or treat disorders of the microcirculatory system when X-ray, NMR or ultrasonic contrasting agents are administered.

(57) Zusammenfassung

Verwendung eines Prostacyclinderivates der allgemeinen Formel (I), worin R¹, X, Y, Z, A, W, D, E, R² und R³ verschiedene Bedeutungen haben, können zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung von Störungen der Mikrozirkulation bei der Gabe von Röntgen-, Ultraschall- oder NMR-Kontrastmitteln.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NL	Niederlande
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PT	Portugal
BR	Brasilien	IE	Irland	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verwendung von Prostacyclin-Derivaten zur Verhinderung oder Behandlung von Störungen der Mikrozirkulation bei Gabe von Röntgen-, NMR- oder Ultraschallkontrastmitteln

Kontrastmittel sind unerläßliche Hilfsmittel in der medizinischen Diagnostik. Sie ermöglichen immer stärkeren Kontrast in den erhaltenen Aufnahmen sowie besseres Erkennen der verschiedenen Gewebe und Organe. Unter anderem finden sie in Röntgen-, Ultraschall- und magnetischen Resonanz-Verfahren ihre Anwendung. Diesem sehr nützlichen Anwendungsbereich stehen eine Vielzahl von unerwünschten Nebenwirkungen wie zum Beispiel Veränderungen an Endothelzellen, Schädigung der Erythrozyten, Beeinflussung des Blutgerinnungssystems, Störung der Mikrozirkulation bis hin zur vollständigen Hämostase, Verstärkung von bereits vorhandener Störung der Mikrozirkulation im pathogenen Gewebe, Veränderungen der BlutHirnSchranke oder negative Beeinflussung des Blutdrucks gegenüber. Eine besondere Bedeutung kommt der Störung der Mikrozirkulation zu. Die Mikrozirkulation ist funktionell der wichtigste Teil des Kreislaufsystems. Im Bereich der Mikrozirkulation findet der Stoffaustausch statt. Bei Störung der Mikrozirkulation sind unter anderem Abnahme der blutzellperfundierten Knotenpunkte, Zunahme von Adhäsionen der Blutzellen an der Venoleninnenwand und Erythrozytenaggregation zu beobachten. Die arterioläre Vasomotion wird ebenfalls beeinträchtigt. Eine Reihe von Erkrankungen, nicht nur des Herz-Kreislauf-Systems, sind auf Störungen der Mikrozirkulation zurückzuführen. Daher ist es unbedingt erstrebenswert, eine Störung der Mikrozirkulation als Auswirkung einer Kontrastmittelgabe zu vermeiden oder sofort zu behandeln.

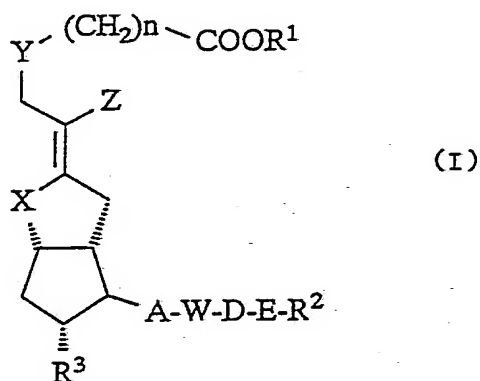
Von chemisch stabilen Prostacyclinderivaten sind eine Vielzahl von pharmakologischen Wirkungen bereits bekannt.

Überraschend wurde nun gefunden, daß die Prostacyclinderivate der vorliegenden Erfindung bei Verabreichung kurz vor oder nach einer Gabe von Röntgen-, Ultraschall- oder NMR-Kontrastmitteln oder bei gemeinsamer Verabreichung mit den genannten Kontrastmitteln in signifikantem Maße die Mikrozirkulation erhalten oder wiederherstellen.

ERSATZBLATT

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Prostacyclinderivates oder des entsprechenden β -Cyclodextrin-Clathrates oder der mit Liposomen verkapselten Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung von Störungen der Mikrozirkulation bei Gabe von Röntgen-, NMR- oder Ultraschallkontrastmitteln.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung eines oder mehrerer Prostacyclin-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

R^1 Wasserstoff oder ein C_1 - C_4 -Alkylrest,

n 0 bis 3,

X, Y unabhängig voneinander eine $-CH_2$ -Gruppe oder ein Sauerstoffatom,

Z Wasserstoff, Fluor oder CN,

A eine trans $-CH=CH-$ oder eine $-C=C$ -Gruppe,

W eine freie oder an der Hydroxygruppe funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe, wobei die Hydroxygruppe α - oder β -ständig sein kann,

D eine gradkettige oder verzweigte gesättigte C_1 - C_5 -Alkylengruppe

E eine $-C=C$ -Gruppe

R^2 eine C_1 - C_2 -Alkylgruppe

R^3 eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe bedeuten, und falls R^1 Wasserstoff bedeutet,

deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, sowie deren α , β - oder γ -Cyclodextrin-Clathrate sowie deren mit Liposomen verkapselte Form oder Ataprost, Beraprost, BW-15AU, Ciprosten, CS 570, FCE 22509, Naxaprosten, RS-93427, SC 39902 oder Taprosten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung von Störungen der Mikrozirkulation bei der Gabe von Röntgen-, Ultraschall- oder NMR-Kontrastmitteln.

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Prostacyclin-Derivate Iloprost, Iloprost-Clathrat, Cicaprost, Cicaprost-Clathrat, Eptaloprost oder Eptaloprost-Clathrat.

Als Alkylgruppen in R^1 sind grad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-4 C-Atomen zu betrachten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl. Die Alkylgruppen R^1 können gegebenenfalls substituiert sein durch Halogenatome, Methoxy, Ethoxy, Phenyl oder (C_1-C_2) -Dialkylamine.

Als Substituenten seien beispielsweise genannt Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Phenyl, Dimethylamin, Diethylamin, Methoxy oder Ethoxy. Bevorzugte Alkylgruppen R^1 sind Methyl, Ethyl, Dimethylaminopropyl.

Als Alkylgruppe R^2 seien Methyl und Ethyl genannt.

Die Hydroxygruppen in R^3 und W können als freie Hydroxygruppen vorliegen, wobei die Hydroxygruppe in W bevorzugt α -ständig ist, oder funktionell abgewandelt sein kann, beispielsweise durch Veretherung oder Veresterung. Freie Hydroxygruppen werden bevorzugt. Als Ether- oder Acylreste kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht spaltbare Etherreste wie beispielsweise Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranlyl, α -Ethoxyethyl, Trimethylsilyl, Dimethyl-tert.-butylsilyl, Diphenyl-tert.-butylsilyl oder Tribenzylsilyl.

Als Acylreste seien beispielsweise genannt Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Benzoyl.

Als Alkylengruppe D kommen geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylgruppen mit 1-5 C-Atomen in Betracht, beispielsweise Methylen, Ethylen, 1- oder 2-Propylen, Ethylethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, 1-Methyldimethylen, 1-Methyltrimethylen, 1-Methyltetramethylen.

Zur Salzbildung mit den freien Säuren ($R^1=H$) sind anorganische und organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise seien genannt: Alkalihydroxide wie Natriumoder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Morphin, Tris(hydroxymethyl)methylamin usw.

Die Clathrate mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin werden analog der Vorschrift WO 87/05294 erhalten. Bevorzugte Clathrate sind die mit β -Cyclodextrin.

Liposomen werden z.B. nach dem in "Pharmazie in unserer Zeit 11, 98 (1982)" beschriebenen Verfahren hergestellt.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I wird detailliert in EP 2234 B1 und EP 11591 B1 beschrieben.

In EP 11591 B1 werden für Prostacyclinderivate der Formel I folgende pharmakologische Eigenschaften beschrieben:

Senkung des peripheren arteriellen und koronaren vaskulären Widerstandes, Inhibierung der Thrombozytenaggregation und Auflösung von Plättchentromben, myocardiale Zytoprotektion und damit Senkung des systemischen Blutdruckes ohne zugleich Schlagvolumen und koronare Durchblutung zu senken; Behandlung von Schlaganfall, Prophylaxe und Therapie koronarer Herzerkrankungen, koronarer Thrombose, des Herzinfarkts, peripherer Arterienerkrankungen, Arteriosklerose und Thrombose. Therapie des Schocks, Inhibierung der Bronchokonstriktion, Inhibierung der Magensäuresekretion und Zytoprotektion der Magen- und Darmschleimhaut; antiallergische Eigenschaften, Senkung des pulmonaren vaskulären Widerstandes und des pulmonaren Blut-

druckes, Förderung der Nierendurchblutung, Anwendung an Stelle von Heparin oder als Adjuvans bei der Dialyse oder Hämofiltration, Konservierung von Blutplasmakonserven, besonders von Blutplättchenkonserven, Inhibierung von Geburtswehen, Behandlung von Schwangerschaftstoxikose, Erhöhung der zerebralen Durchblutung etc. Außerdem besitzen die neuen Prostaglandinanaloga antiproliferative Eigenschaften.

In EP 86404 B1 wird die Anwendung von Carbacyclinen zur Prophylaxe und Therapie ischaemischer Attacken des ZNS-Systems, zur Zytoprotektion in der Leber und im Pankreas sowie die Kombination mit β -Blockern oder Diuretika beschrieben. Aus WO 86/00808 ist die Zytoprotektion der Niere sowie die Eignung der Prostacyclinderivate der Formel I zur Behandlung von zu transplantierenden Organen bekannt. In DE 35 26 362 A1 wird die Kombination der Prostacyclinderivate der Formel I mit Thromboxanantagonisten zur Anwendung bei thrombotischen oder thromboembolischen Krankheitsbildern beschrieben.

Aus DE 35 44 663 A1 ist die Kombination der Prostacyclinderivate der Formel I mit Fibrinolytika zur Verhinderung von Rethrombosen nach einer Thrombose bekannt.

In DE 36 08 088 A1 sind die Clathrate der Carbacyclinderivate der Formel I beschrieben. Aus DE 36 31 169 A1 ist zusätzlich zu den in EP 11591 B1 beschriebenen Verabreichungsformen die topische Verabreichungsform bekannt.

Die im Rahmen dieser Erfindung beanspruchte Verwendung der Prostacyclinderivate der Formel I ist in keiner der vorstehenden Offenlegungsschriften oder Patente genannt.

Völlig überraschend haben Untersuchungen am Tiermodell gezeigt, daß sich die beanspruchten Verbindungen bei der Behandlung bzw. Vermeidung von Störungen der Mikrozirkulation durch Gabe von Röntgen-, Ultraschall- oder NMR-Kontrastmitteln erfolgreich verwenden lassen.

Die bei der Anwendung eines Kontrastmittels im Tierversuch beobachteten Störungen der Mikrozirkulation wie z.B. drastische Reduktion der blutzell-

perfundierten Knotenpunkte im mikrovaskulären Netzwerk, Zunahme aggregierter Erythrozyten, vermehrte Adhäsionen von weißen Blutzellen an der Venoleninnenwand sowie Beeinträchtigung der arteriölen Vasomotion sind in der 2. und 7. Minute nach der Kontrastmittelgabe besonders ausgeprägt, was mit den klinischen Erfahrungen zu Nebenwirkungen von und Zwischenfällen mit Kontrastmitteln (sogenannte Sofortreaktion nach ca. 2 min. bzw. sogenannte Spätreaktion nach ca. 7 min.) koinzidiert.

Bei der Gabe von partikelhaltigen Kontrastmitteln wie sie bei einigen Ultraschallkontrastmitteln oder NMR-Kontrastmitteln vorkommen, erscheint selbst dann eine Gabe der beanspruchten Verbindungen zur Behandlung oder Vermeidung von Störungen der Mikrozirkulation sinnvoll, wenn die bei Untersuchung an gesundem Gewebe beobachtete Störung der Mikrozirkulation relativ gering ist. Denn es darf nicht übersehen werden, daß bei gefäßpathologischen Zuständen, und nur dann erfolgt im allgemeinen eine Untersuchung mit Kontrastmittelgabe, die in die Mikrozirkulation gefluteten Kontrastmittelpartikel bestehende Störungen sogar verstärken könnten.

Die Applikation der beanspruchten Verbindungen vor -, gleichzeitig mit - und nach Kontrastmittelgabe bewirkt eine weitgehende Vermeidung bzw. eine entschieden verringerte Störung der Mikrozirkulation verbunden mit einer schnelleren Wiederherstellung der Mikroperfusion.

Die beanspruchten Verbindungen können topisch oder intravasal (i.a., i.v.) appliziert werden. Das Kontrastmittel wird intravasal (i.a., i.v.) verabfolgt.

Die Dosis der Prostacyclin-Derivate beträgt 1,6-0,0004 µg/kg Körpermasse, bevorzugt 1,2-0,0004 µg/kg Körpermasse.

Für die gleichzeitige Gabe der Prostacyclinderivate mit Kontrastmitteln betrifft die vorliegende Erfindung außerdem die Kombination der Prostacyclinderivate mit Kontrastmitteln, wobei Prostacyclinderivate und Kontrastmittel in einer - oder in getrennten Dosiseinheiten vorliegen können.

Für die Kombination sind Röntgen-, Ultraschall- und NMR-Kontrastmittel geeignet.

Bevorzugte Kontrastmittel für die Kombination sind Iotrolan, Iopromid, Iohexol, Iosimid, Metrizamid, Salze von Amidoessigsäure, Iotroxinsäure, Iopamidol, 5-Hydroxyacetamido-2,4,6-triiodo-isophthalsäure-(2,3-dihydroxy-N-methylpropyl)(2hydroxyethyl)-diamid, 3-Carbamoyl-5-[N-(2-hydroxyethyl)-acetamidol]-2,4,6-triiodo-benzoesäure[(1RS,2SR)-2,3-dihydroxy-1-hydroxymethylpropyllamid, Dispersionen von Iodipamidethylester, Gadolinium DTPA, Gadolinium DOTA, der Gadoliniumkomplex von 10[1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl]-1,4,7-tris[(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan], Pro Hance^R, Magnevist^R, Omniscan^R, Eisen-oder Manganporphyrinchelate, stabile Magnetitdispersionen, Dispersionen von Galaktosemikropartikeln mit oder ohne Additive in Wasser, eine Galaktoselösung oder Dispersionen von Mikrokugeln von eingeschlossener Luft, insbesondere Cyanacrylate oder Albuminmikrokugeln, Echovist^R, Levovist^R.

Die Dosiseinheit der Kontrastmittel kann 1-350 mg Jod/l für Röntgenkontrastmittel, 1-1000µg Partikel/kg Körpergewicht für Ultraschallkontrastmittel und 0,01-0,5^{mol} für NMR-Kontrastmittel betragen. Diese Angaben können jedoch nur Richtwerte sein, da die Kontrastmitteldosis stark von der gewünschten Anwendung abhängig ist.

Für die Kombination sind Prostacyclin-Derivate, insbesondere die unter Anspruch 2 genannten, geeignet.

Die Dosis der Prostacyclin-Derivate für die Kombination liegt im bereits für die getrennte Gabe angegebenen Bereich.

Sollten die physikalischen Eigenschaften der Kontrastmittellösungen bzw. -dispersionen die Stabilität des Prostacyclin-Derivates über längere Zeit nicht gewährleisten, so wird für diese Fälle die Kombination in getrennten Dosiseinheiten bevorzugt.

BezugszeichenFigur 1

Darstellung der prozentualen Abnahme der blutzellperfundierten Knotenpunkte im mikrovaskulären Netzwerk im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen

- 1 - Tiergruppe 1, Diatrizoat-Bolus
- 2 - Tiergruppe 2, 5 min nach Diatrizoat-Gabe Iloprost-Injektion
- t - Zeitangabe in [min]
- % - Blutzellperfundierte Knotenpunkte

Figur 2

Darstellung der prozentualen Zunahme des Anteils aggregierter Erythrozyten an der Gesamtzellzahl im mikrovaskulären Netzwerk im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen

- 1, 2, t - siehe Figur 1
- % - Anteil aggregierter Erythrozyten in [%]

Figur 3

Darstellung der Anzahl adhärrierender Blutzellen an einer definierten Venoleninnenwandfläche

- 1, 2, t - siehe Figur 1
- BZ - Anzahl der Blutzellen
- A - definierte Venoleninnenwandfläche

Figur 4, 5 und 6

Darstellung von Frequenzspektren der arteriolären Vasomotion.

Beispiel 1

An narkotisierten Ratten des Wistar-Schönwalde-Stammes (Narkose mit UrethanChloralose-Gemisch - i.p., i.m. - , 10% Urethan in isotonischer NaCl-Lösung, 2% α -Chloralose in isotonischer NaCl-Lösung; 0,6 ml/100g Körpermasse als Initialdosis, 0,2 ml/100g Körpermasse als Erhaltungsdosis bei Bedarf) wird ein Mikrokatheder zur intraarteriellen Injektion des Kontrastmittels von der A. carotis communis bis zum Aortenbogen vorgeschoben. Es erfolgt einmalige Injektion eines körperwarmen Bolus Amidotrizoat/Urografen mit 600 mg J/kg Körpermasse. Die Injektionszeit beträgt 30s. Die Applikation von Iloprost erfolgt 5 min. nach Kontrastmittelgabe, bei intraarterieller Applikation auf demselben Injektionsweg wie das Kontrastmittel, bei intravenöser Applikation via V. femoralis und bei topischer Applikation via Intestinum/Mesenterium. Die Iloprost Dosis beträgt 0,8-1,6 μ g Iloprost/kg Körpermasse in 2,0 ml Lösung/kg Körpermasse. Bei topischer Applikation werden 3 Tropfen dieser Lösung verwendet. Die Zahl der Versuchstiere beträgt bei intraarterieller Applikation 45, bei intravenöser Applikation 25 und bei topischer Applikation 20. Die Kontrolltiere erhalten physiologische Kochsalzlösung in der entsprechenden Applikation. Die Zahl der Kontrolltiere beträgt bei intraarterieller und intravenöser Applikation 12 und bei topischer Applikation 20.

Ergebnisse

Die Befunderhebung erfolgt am narkotisierten Tier unter konstanten Randbedingungen durch kombinierte Auflicht-Durchlicht-Intravitalmikroskopie am exponierten Mesenterium/Intestinum in thermostatisierter Badlösung. Die Aufnahme der Daten erfolgt üblicherweise in einem Intervall von 5 min. vor der Kontrastmittelgabe bis 15 min. nach der Kontrastmittelgabe jede Minute.

Die blutzellperfundierte Knotenpunkte der intestinalen Mikroströmung nehmen durch Gabe von Iloprost zu. Der Vergleich mit der unbehandelten Kontrolle zeigt, daß Iloprost die in dem klinisch bedeutsamen Zeitintervall der 5. bis 10. Minute p.a. Amidotrizoat kontrastmittelinduzierten Störungen der Mikrozirkulation deutlich dämpft und daß eine schnellere Wiederherstellung der physiologischen Mikroperfusion erreicht wird.

Figur 1 zeigt die prozentuale Abnahme der blutzellperfundierte Knotenpunkte im mikrovaskulären Netzwerk des Mesenteriums bei Kontrastmittelgabe im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen sowie die Auswirkung der Iloprost-Gabe. Es werden zwei Tiergruppen verglichen: Gruppe 1 hat zum Zeitpunkt $t=0$ einen Diatrizoat-Bolus erhalten; Gruppe 2 erhielt nach dem Diatrizoat-Bolus zum Zeitpunkt $t=0$ einen Iloprost-Bolus von $0,8 \mu\text{g/kg}$ zum Zeitpunkt $t=5$. Die Balkendarstellung gibt Mittelwerte \bar{x} , die aufgesetzten Linien die Standardabweichung S an.

Der prozentuale Anteil aggregierter Erythrozyten an der Gesamtzellzahl im mesenteralen Netzwerk wird durch Iloprost stark gesenkt, d.h. die Abnahme der Anzahl aggregierter Erythrozyten beschleunigt.

Figur 2 zeigt die prozentuale Zunahme des Anteils aggregierter Erythrozyten an der Gesamtzellzahl im mikrovaskulären Netzwerk des Mesenteriums bei Kontrastmittelgabe im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen sowie die Auswirkung der Iloprost-Gabe. Die Tiergruppe 1 und 2 wurden wie im vorstehenden Versuch behandelt. Die Darstellung der Mittelwerte bzw. Standardabweichung erfolgt wie in Figur 1.

Die Abnahme der Anzahl adhärrierender weißer Blutzellen an der Venoleninnenwand wie durch Iloprost stark beschleunigt.

Figur 3 zeigt die Anzahl adhärrierender Blutzellen an einer definierten Venoleninnenwandfläche des Mesenteriums in Abhängigkeit von der Zeit. Die Tiergruppe 1 und 2 wurden wie im vorstehenden Versuch behandelt. Die Darstellung der Mittelwerte bzw. Standardabweichung erfolgt wie in Figur 1.

Beispiel 2

An narkotisierten adulten Ratten [Körpermasse $X=304,7\text{g}$ ($S=35,4\text{g}$)] des WistarStammes (Narkose mit UrethanChloralose-Gemisch - i.p., i.m. - , 10% Urethan in isotonischer NaCl-Lösung, 2% α -Chloralose in isotonischer NaCl-Lösung; 0,6 ml/ 100g Körpermasse als Initialdosis, 0,2 ml/100g Körpermasse als Erhaltungsdosis bei Bedarf) wird ein Mikrokatheder zur intravasalen Injektion des Kontrastmittels entweder in der A. carotis comm. bis zum Aortenbogen vorgeschoben (intraarterielle Injektion) oder in die V. femoralis eingeführt (intravenöse Injektion). Es erfolgt einmalige Injektion eines körperwarmen Bolus Diatrizoat/Urografin mit 600 mg J/kg Körpermasse. Die Injektionszeit beträgt 30s. Die Applikation von Iloprost erfolgt 5 min. nach Kontrastmittelgabe, bei intravasaler Applikation auf gleichem Injektionsweg wie das Kontrastmittel oder bei topischer Applikation via Intestinum/Mesenterium. Die Iloprost Dosis beträgt 1,6-0,0004 μg Iloprost/kg Körpermasse in 2,0 ml Lösung/kg Körpermasse. Bei topischer Applikation werden 3 Tropfen dieser Lösung verwendet. Als Vergleichssubstanz wird physiologische Kochsalzlösung mit entsprechendem Volumen appliziert. Aufgrund der geringen Unterschiede der Körpermassen der Versuchstiere kann bei allen Versuchstieren ein nahezu gleiches Bolusvolumen von ca. 1 ml appliziert werden. Die Zahl der Versuchstiere beträgt 10 je Behandlungsgruppe.

Folgende Meßgrößen (Merkmale) werden bestimmt:

- Anzahl der aktuell zellperfundierten Knotenpunkte im mikrovaskulären Netzwerk (%, prozentuale Änderung der Anzahl im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen);
- Anzahl aggregierter Erythrozyten im mikrovaskulären Strombett (%, prozentualer Anteil aggregierter Erythrozyten an der Gesamtzellzahl im beobachteten Strombett; als Erythrozytenaggregation wird ein längeres Aneinanderhaften von mindestens 2 bis 3 Erythrozyten beobachtet, wobei die unterschiedlichen Arten der Aggregation nicht differenziert werden);
- Anzahl adhärrierender Blutzellen an der Venoleninnenwand (BZ/A; Anzahl der Blutzellen, die länger als 5 sec am Venolenendothel anhaften - bezogen auf eine definierte Venoleninnenwandfläche $A\ 18000\mu^2$, die bei einem Venolendurchmesser $d_v = 40\mu\text{m}$ durch eine axiale Venolenlänge $l_v = 140\mu$ gegeben

ist).

- Arterioliäre Vasomotion (Bestimmung des Innendurchmessers einer Arteriole mit einem Durchmesser von ca. 45 μm an einem bestimmten Ort zu jeder Sekunde im ca. 15 minütigen Beobachtungsintervall; Ermittlung des Amplituden-Frequenz-Spektrums der Vasomotionsschwingung).

Die Meßgrößen werden, wenn nicht anders angegeben in Mikrogefäßen mit Durchmessern $\leq 40 \mu\text{m}$ bestimmt. Die Messungen der mikrozirkulatorischen Merkmale werden am Mesenterium des Interstinum tenue und der Schleimhaut des Intestinum tenue selbst in kompletten, jeweils identischen Segmenten vorgenommen. Hierzu wird am narkotisierten und thermostatierten Tier das Intestinum operativ exponiert und in eine körperkernwarm thermostatierte Bad-Lösung (Äquivalent zur Intraperitonealflüssigkeit) ausgelagert.

Die Darstellung des mikrovaskulären Netzwerkes erfolgt mithilfe einer intravitalmikroskopischen Untersuchungseinheit im kombinierten Auflicht-Durchlichtverfahren am unverletzten Organ mit computergestützter Bildbearbeitung und -verarbeitung. Die vitalmikroskopischen Befunderhebungen werden unter konstanten makrozirkulatorischen Randbedingungen vorgenommen.

Vor der intravitalmikroskopischen Meßwerterfassung wird jeweils eine orientierende Übersicht über das komplette mikrovaskuläre Netzwerk des gesamten Mesenterial- bzw. Darmsegmentes gewonnen - einschließlich seiner weiteren Zu- und Abflüsse, Verzweigungsgeometrie und -hierarchie und funktionellen Gefäßidentifikation. Die anatomische Gefäßidentifikation im gefärbten histologischen Präparat erfolgt nach Versuchsende im Rahmen der abschließenden histopathologischen Untersuchung aller Versuchstiere. Die Aufnahme der Daten erfolgt üblicherweise in einem Intervall von 5 min. vor der Kontrastmittelgabe bis 10 min. nach der Kontrastmittelgabe jede Minute.

Ergebnisse:

Die Anzahl blutzellperfundierter Knotenpunkte nimmt durch Gabe von Iloprost schneller zu.

Der Anteil aggregierter Erythrozyten an der Gesamt-Blutzellzahl im Netzwerk nimmt nach Gabe von Iloprost schneller ab.

Die Anzahl an der Venoleninnenwand adhärrierender Blutzellen nimmt durch Iloprost ab.

In der nachfolgenden Tabelle sind Meßergebnisse zu oben beschriebenen Refunden im mikrovaskulären Netzwerk der Mucosa des Intestinum tenue angegeben. Eine Tiergruppe bekam einen Diatrizoat-Bolus injiziert (Spalte 1), eine zweite Gruppe erhielt eine intravenöse Applikation von 0,8 µg/kg Iloprost 5 min nach Injektion des Diatrizoat-Bolus (Spalte 2).

x bezeichnet den Mittelwert, UG die Untergrenze und OG die Obergrenze des Konfidenzintervalls.

Das Frequenzspektrum der arteriolären Vasomotion weist durch Iloprost-Gabe geringere Abweichungen vom Normalzustand auf als bei ausschließlicher Applikation von Kontrastmitteln (siehe Figur 4-6).

Fig. 4 zeigt das Frequenzspektrum eines Kontrolltieres;

Fig. 5 zeigt das Frequenzspektrum eines Tieres in der 7. Minute nach intravenöser Applikation von Diatrizoat und

Fig. 6 zeigt das Frequenzspektrum eines Tieres, dem 5 min nach intravenöser Applikation von Diatrizoat auf gleichem Injektionsweg Iloprost mit einer Dosis von 0,8 µg/kg verabfolgt wurde, in der 7. Minute nach Kontrastmittelgabe, d.h. in der 2. Minute nach Iloprostinjektion.

95%-Konfidenzintervalle für Mittelwerte der Veränderungen verschiedener Parameter (Merkmale)
der intestinalen Mikrozirkulation

Merkmale	Applikation von Diatrizoat/Urografin (Wert der Größe 7.min p.l. minus Wert der Größe in der 0.min)	Applikation von Iloprost/Iloprostin in der 5.min p.l. des Kontrast- mittels Diatrizoat/Urografin (Wert der Größe in der 7.min p.l. des Kontrastmittel, d.h. 2.min p.l. des Iloprost, minus dem Wert der Größe in der 0.min)
Anzahl der aktuell blutzellperfundierten Knotenpunkte im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen in %	\bar{x} -22,0	-11,0
	UG -27,3	-19,8
	OG -16,7	-2,2
Anteil aggregierter roter Blutzellen an der Gesamtzellzahl im mikrovaskulären Strombett in %	\bar{x} 26,5	6,2
	UG 21,9	1,7
	OG 31,2	10,7
Anzahl adhäsierender Blutzellen BC an einer bestimmten Venoleninnenwandfläche $A = 18000 \mu^2 (BC/A)$	\bar{x} 19,5	6,4
	UG 16,3	-0,1
	OG 22,7	12,9

Beispiel 3

An narkotisierten adulten Ratten [Körpermasse $X=304,7\text{g}$ ($S=35,4\text{g}$)] des WistarStammes (Narkose mit Urethan-Chloralose-Gemisch - i.p., i.m. - , 10% Urethan in isotonischer NaCl-Lösung, 2% α -Chloralose in isotonischer NaCl-Lösung; 0,6 ml/ 100g Körpermasse als Initialdosis, 0,2 ml/100g Körpermasse als Erhaltungsdosis bei Bedarf) wird ein Mikrokatheder zur intravasalen Injektion des Kontrastmittels entweder in der A. carotis comm. bis zum Aortenbogen vorgeschoben (intraarterielle Injektion) oder in die V. femoralis eingeführt (intravenöse Injektion). Es erfolgt einmalige Injektion eines körperwarmen Bolus Diatrizoat/Urografin mit 600 mg J/kg Körpermasse. Die Injektionszeit beträgt 30s. Die Applikation von Iloprost erfolgt gleichzeitig mit der Kontrastmittelgabe, bei intravasaler Applikation auf demselben Injektionsweg wie das Kontrastmittel oder bei topischer Applikation via Intestinum/Mesenterium. Die Iloprost Dosis beträgt 1,6-0,0004 μg Iloprost/kg Körpermasse in 2,0 ml Lösung/kg Körpermasse. Bei topischer Applikation werden 3 Tropfen dieser Lösung verwendet. Als Vergleichssubstanz wird physiologische Kochsalzlösung mit entsprechendem Volumen appliziert. Aufgrund der geringen Unterschiede der Körpermassen der Versuchstiere kann bei allen Versuchstieren ein nahezu gleiches Bolusvolumen von ca. 1 ml appliziert werden. Die Zahl der Versuchstiere beträgt 10 je Behandlungsgruppe.

Folgende Meßgrößen (Merkmale) werden bestimmt:

- Anzahl der aktuell zellperfundierten Knotenpunkte im mikrovaskulären Netzwerk (%, prozentuale Änderung der Anzahl im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen);
- Anzahl aggregierter Erythrozyten im mikrovaskulären Strombett (%, prozentualer Anteil aggregierter Erythrozyten an der Gesamtzellzahl im beobachteten Strombett; als Erythrozytenaggregation wird ein längeres Aneinanderhaften von mindestens 2 bis 3 Erythrozyten beobachtet, wobei die unterschiedlichen Arten der Aggregation nicht differenziert werden);
- Anzahl adhärrierender Blutzellen an der Venoleninnenwand (BZ/A; Anzahl der Blutzellen, die länger als 5 sec am Venolenendothel anhaften - bezogen auf eine definierte Venoleninnenwandfläche $A\ 18000\mu^2$, die bei einem Venolendurchmesser $d_v = 40\mu\text{m}$ durch eine axiale Venolenlänge $l_v = 140\mu$ gegeben ist).

ERSATZBLATT

auf eine definierte Venoleninnenwandfläche $A = 18000 \mu^2$, die bei einem Venolendurchmesser $d_v = 40 \mu m$ durch eine axiale Venolenlänge $l_v = 140 \mu$ gegeben ist).

Die Meßgrößen werden, wenn nicht anderes angegeben in Mikrogefäßen mit einem Durchmesser von ca. $45 \mu m$ an einem bestimmten Ort zu jeder Sekunde im ca. 15 minütigen Beobachtungsintervall; Ermittlung des Amplituden-Frequenz-Spektrums der Vasomotionsschwingung).

Die Meßgrößen werden, wenn nicht anders angegeben in Mikrogefäßen mit Durchmessern $\leq 40 \mu m$ bestimmt. Die Messungen der mikrozirkulatorischen Merkmale wird am Mesenterium des Intestinum tenue und der Schleimhaut des Intestinum tenue selbst in kompletten, jeweils identischen Segmenten vorgenommen. Hierzu wird am narkotisierten und thermostatierten Tier das Intestinum operativ exponiert und in eine körperfertig warm thermostatierte Bad-Lösung (Äquivalent zur Intraperitonealflüssigkeit) ausgelagert.

Die Darstellung des mikrovaskulären Netzwerkes erfolgt mithilfe einer intravitalmikroskopischen Untersuchungseinheit im kombinierten Auflicht-Durchlichtverfahren am unverletzten Organ mit computergestützter Bildbearbeitung und -verarbeitung. Die vitalmikroskopischen Befunderhebungen werden unter konstanten makrozirkulatorischen Randbedingungen vorgenommen.

Vor der intravitalmikroskopischen Meßwerterfassung wird jeweils eine orientierende Übersicht über das komplette mikrovaskuläre Netzwerk des gesamten Mesenterial- bzw. Darmsegmentes gewonnen - einschließlich seiner weiteren Zu- und Abflüsse, Verzweigungsgeometrie und -hierarchie und funktionellen Gefäßidentifikation. Die anatomische Gefäßidentifikation im gefärbten histologischen Präparat erfolgt nach Versuchsende im Rahmen der abschließenden histopathologischen Untersuchung aller Versuchstiere. Die Aufnahme der Daten erfolgt üblicherweise in einem Intervall von 5 min. vor der Kontrastmittelgabe bis 10 min. nach der Kontrastmittelgabe jede Minute.

Ergebnisse:

Die Anzahl blutzellperfundierter Knotenpunkte nimmt durch Gabe von Iloprost schneller zu.

Der Anteil aggregierter Erythrozyten an der Gesamt-Blutzellzahl im Netzwerk nimmt nach Gabe von Iloprost schneller ab.

Die Anzahl an der Venoleninnenwand adhärrierender Blutzellen nimmt durch Iloprost ab.

In der nachfolgenden Tabelle sind Meßergebnisse zu oben beschriebenen Befunden im mikrovaskulären Netzwerk der Mucosa des Intestinum tenue angegeben. Eine Tiergruppe bekam einen Diatrizoat-Bolus injiziert (Spalte 1), eine zweite Gruppe erhielt eine intravenöse Applikation von 0,8 µg/kg Iloprost gleichzeitig mit der Injektion des Diatrizoat-Bolus (Spalte 2). x bezeichnet den Mittelwert, UG die Untergrenze und OG die Obergrenze des Konfidenzintervalls.

Das Frequenzspektrum der arteriolären Vasomotion weist durch Iloprost-Gabe geringere Abweichungen vom Normalzustand auf als bei ausschließlicher Applikation von Kontrastmitteln.

95%-Konfidenzintervalle für Mittelwerte der Veränderungen verschiedener Parameter (Merkmale)
der intestinalen Mikrozirkulation

Merkmale	Applikation von Diatrizoat/Urografin (Wert der Größe 7.min p.l. minus Wert der Größe in der 0.min)	Applikation von Iloprost/Ilomedin gleichzeitig mit dem Kontrast- mittel Diatrizoat/Urografin (Wert der Größe in der 7.min p.l. des Kontrastmittel, d.l. 2.min p.l. des Iloprost, minus dem Wert der Größe in der 0.min)
Anzahl der aktuell blutzellperfundierten Knotenpunkte im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen in %	\bar{x} -22,0 UG -27,3 OG -16,7	-10,4 -17,9 -2,9
Anteil aggregierter roter Blutzellen an der Gesamtzellzahl im mikrovaskulären Strombett in %	\bar{x} 26,5 UG 21,9 OG 31,2	5,7 2,1 9,2
Anzahl adhäsierender Blutzellen BC an einer bestimmten Venoleninnenwandfläche $A = 18000 \mu^2 (BC/A)$	\bar{x} 19,5 UG 16,3 OG 22,7	5,8 0,4 11,2

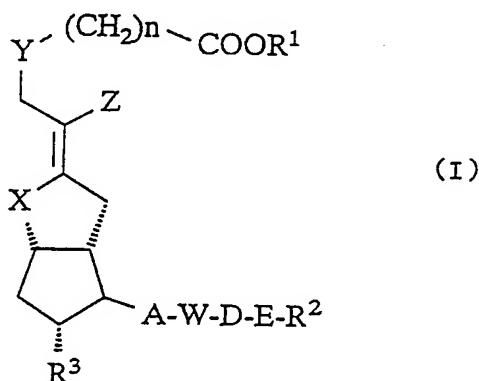
UG - Untergrenze
OG - Obergrenze

\bar{x} - Mittelwert

Patentansprüche

1. Verwendung eines Prostacyclinderivates oder des entsprechenden β -Cyclodextrin-Clathrates oder der mit Liposomen verkapselten Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung von Störungen der Mikrozirkulation bei Gabe von Röntgen-, NMR- oder Ultraschallkontrastmitteln.

2. Verwendung der Prostacyclinderivate der allgemeinen Formel I



worin

R^1 Wasserstoff oder ein C_1 - C_4 -Alkylrest,

n 0 bis 3,

X, Y unabhängig voneinander eine $-CH_2$ -Gruppe oder ein Sauerstoffatom,

Z Wasserstoff, Fluor oder CN,

A eine trans $-CH=CH-$ oder eine $-C=C$ -Gruppe,

W eine freie oder an der Hydroxygruppe funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe, wobei die Hydroxygruppe α - oder β -ständig sein kann,

D eine gradkettige oder verzweigte gesättigte C_1 - C_5 -Alkylengruppe

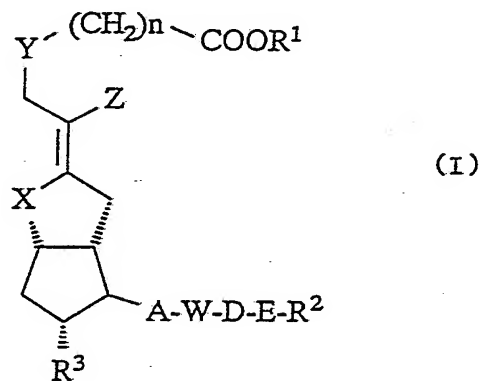
E eine $-C=C$ -Gruppe

R^2 eine C_1 - C_2 -Alkylgruppe

R^3 eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe bedeuten, und falls R^1 Wasserstoff bedeutet,

deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, sowie deren α -, β - oder γ -Cyclodextrin-Clathrate sowie deren mit Liposomen verkapselte Form oder Ataprost, Beraprost, BW-15AU, Ciprosten, CS 570, FCE 22509, Naxaprosten, RS-93427, SC 39902 oder Taprosten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung von Störungen der Mikrozirkulation bei der Gabe von Röntgen-, Ultraschall- oder NMR-Kontrastmitteln.

3. Verwendung eines Prostacyclinderivates der allgemeinen Formel I



worin

R^1 Wasserstoff oder ein C_1 - C_4 -Alkylrest,

n 0 bis 3,

X, Y unabhängig voneinander eine $-CH_2$ -Gruppe oder ein Sauerstoffatom,

Z Wasserstoff, Fluor oder CN,

A eine trans $-CH=CH-$ oder eine $-C=C-$ Gruppe,

W eine freie oder an der Hydroxygruppe funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe, wobei die Hydroxygruppe α - oder β -ständig sein kann,

D eine gradkettige oder verzweigte gesättigte C_1 - C_5 -Alkylengruppe

E eine $-C=C-$ Gruppe

R^2 eine C_1 - C_2 -Alkylgruppe

R^3 eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe bedeuten, und falls R^1 Wasserstoff bedeutet,

deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, sowie deren α , β - oder γ -Cyclodextrin-Clathrate sowie deren mit Liposomen verkapselte Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung von Störungen der Mikrozirkulation bei der Gabe von Röntgen-, Ultraschall- oder NMR-Kontrastmitteln.

4. Verwendung eines der Prostacyclinderivate Ataprost, Beraprost, BW-15AU, Ciprosten, CS 570, FCE 22509, Naxaprosten, RS-93427, SC 39902 oder Taprosten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Behandlung von Störungen der Mikrozirkulation bei der Gabe von Röntgen-, NMR- oder Ultraschall-Kontrastmitteln.

5. Verwendung von Iloprost oder Iloprost-Clathrat nach Anspruch 3.

6. Verwendung von Cicaprost oder Cicaprost-Clathrat nach Anspruch 3.

7. Verwendung von Eptaloprost oder Eptaloprost-Clathrat nach Anspruch 3.

8. Verwendung von 5-[(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-Hydroxy-6-[(3S,4S)-3-hydroxy-4-methyl-1,6-nonadiinyl]-bicyclo[3.3.0]-oct-3-yliden]-pentansäure oder dem entsprechenden Clathrat nach Anspruch 3.

9. Verwendung von 5-[(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-Hydroxy-6-[(3S,4S)-3-hydroxy-4-methyl-1,6-nonadiinyl]-bicyclo[3.3.0]-oct-3-yliden]-5-fluoro-3-oxa-pentansäure oder dem entsprechenden Clathrat nach Anspruch 3.

10. Kombination von Prostacyclinderivaten, des entsprechenden β -Cyclodextrin-Clathrates oder der mit Liposomen verkapselten Form mit Kontrastmitteln zur Verhinderung oder Behandlung von Störungen der Mikrozirkulation bei Gabe von Röntgen-, Ultraschall- oder NMR-Kontrastmitteln.

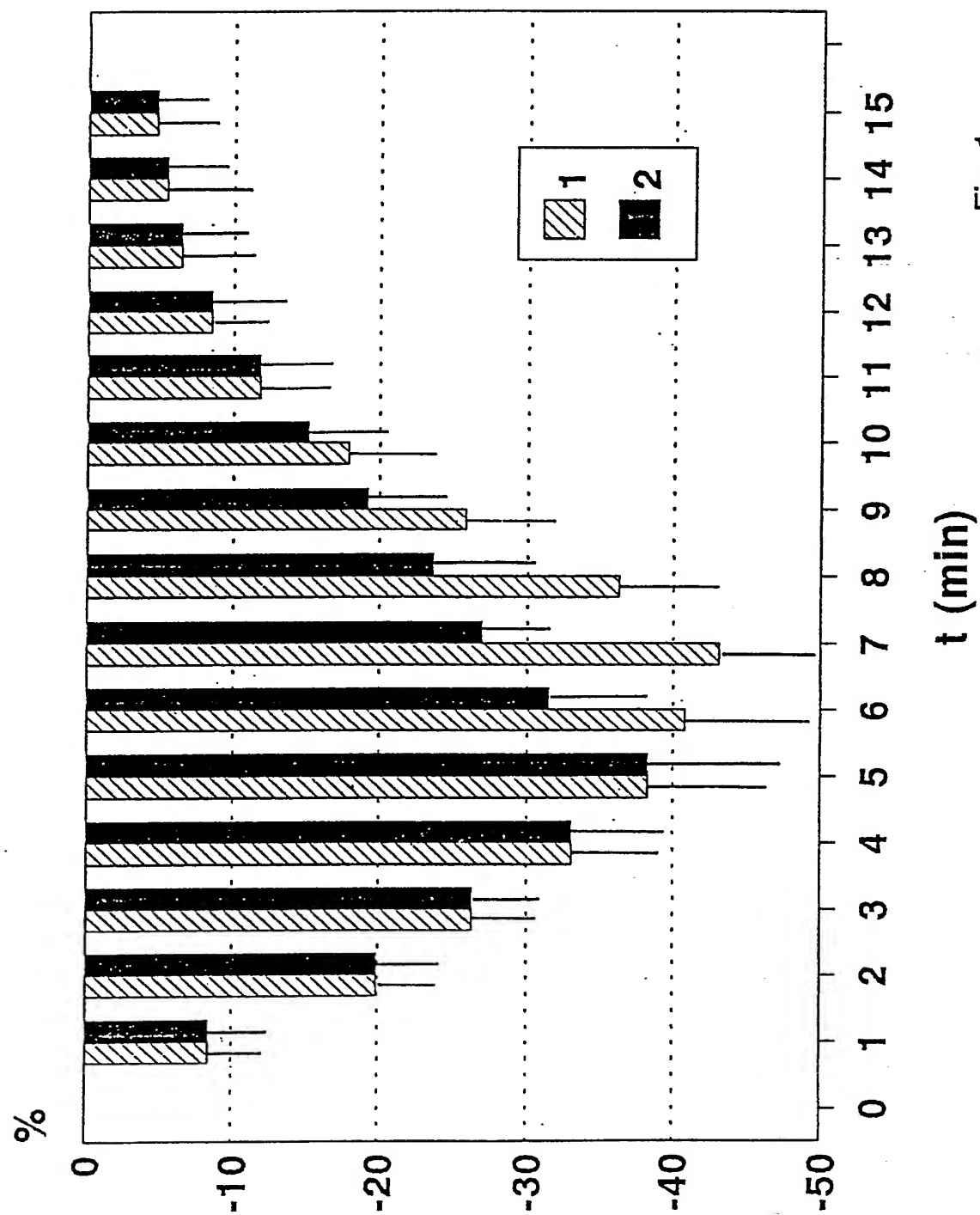


Fig. 1

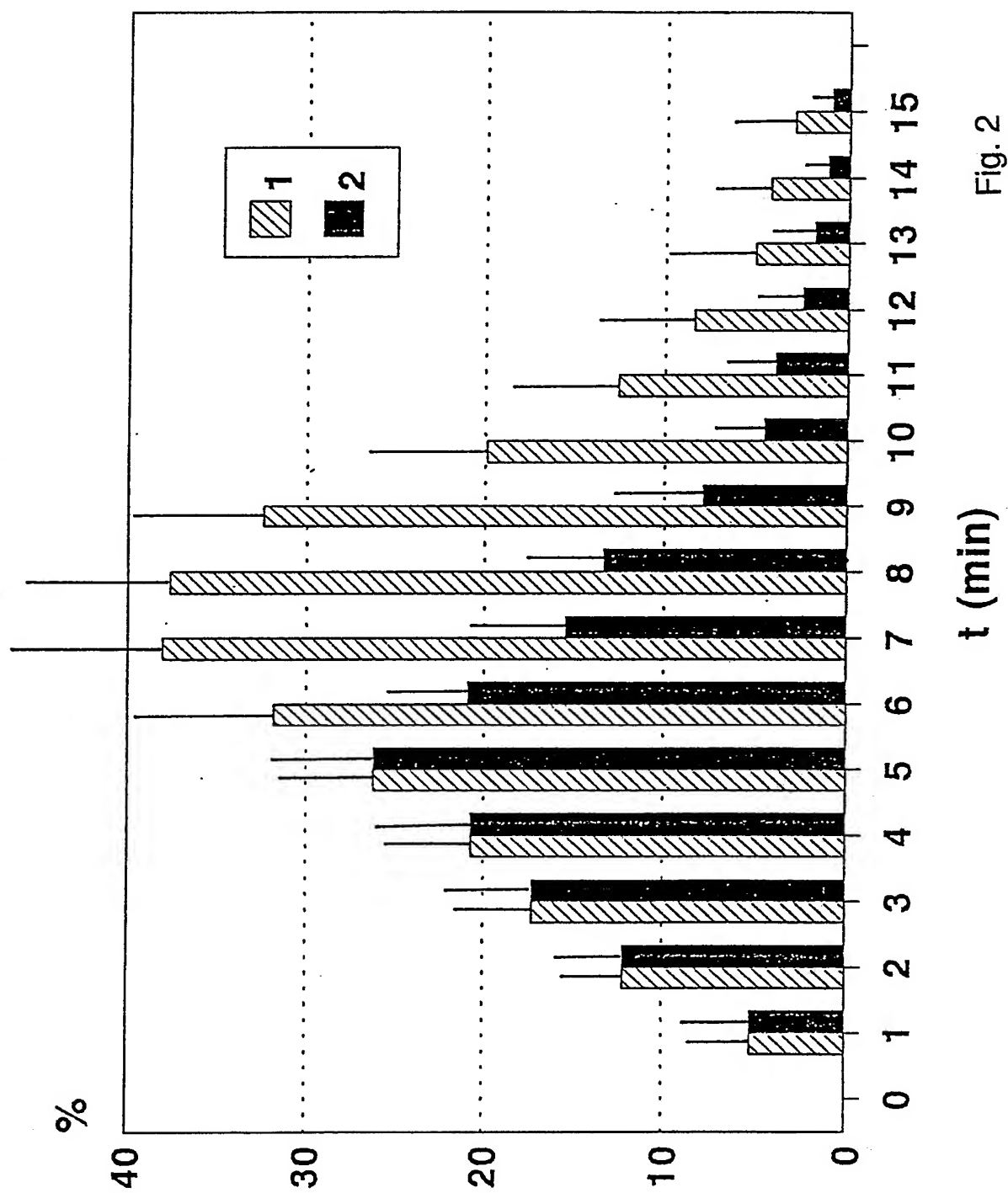


Fig. 2

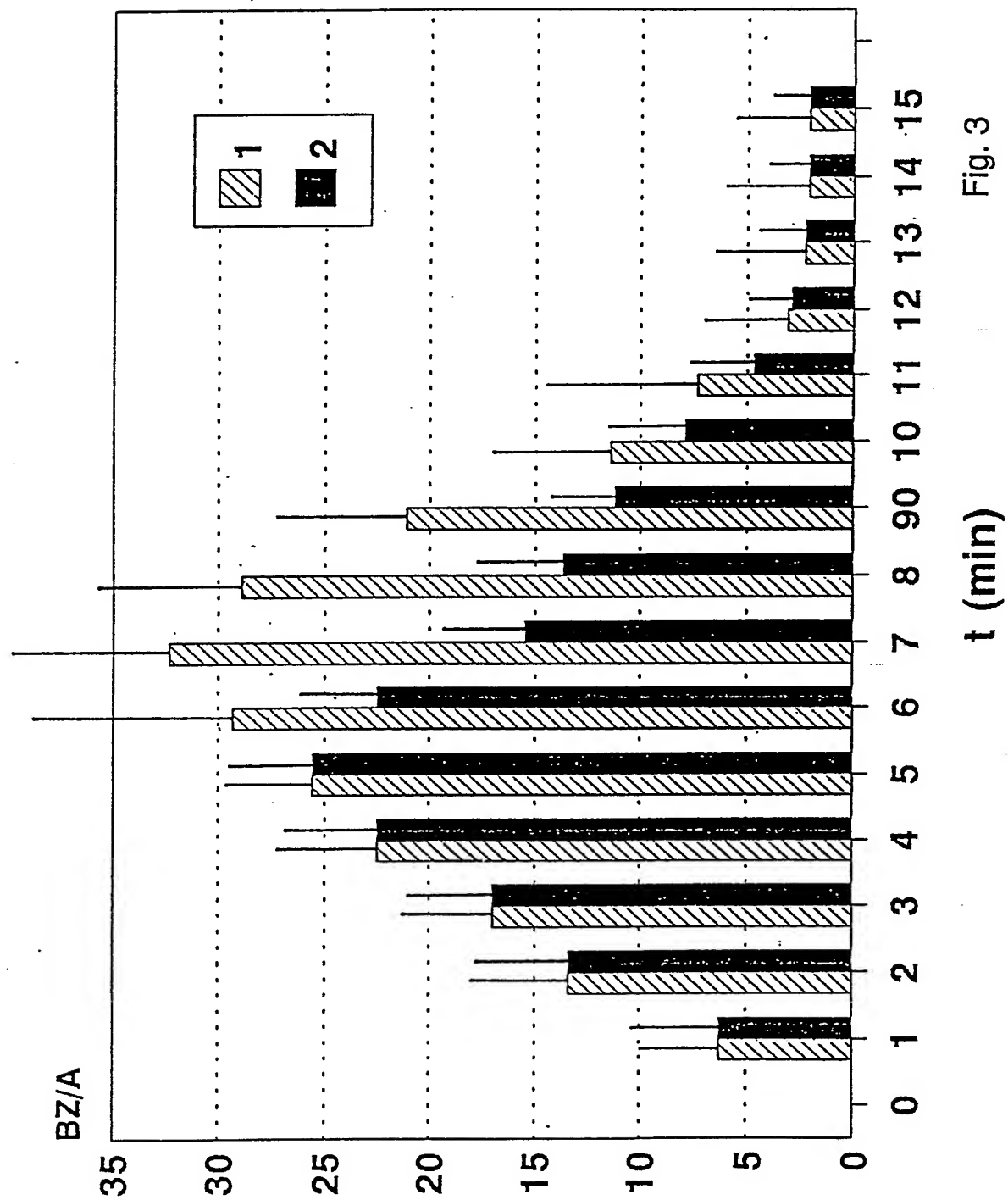


Fig. 3

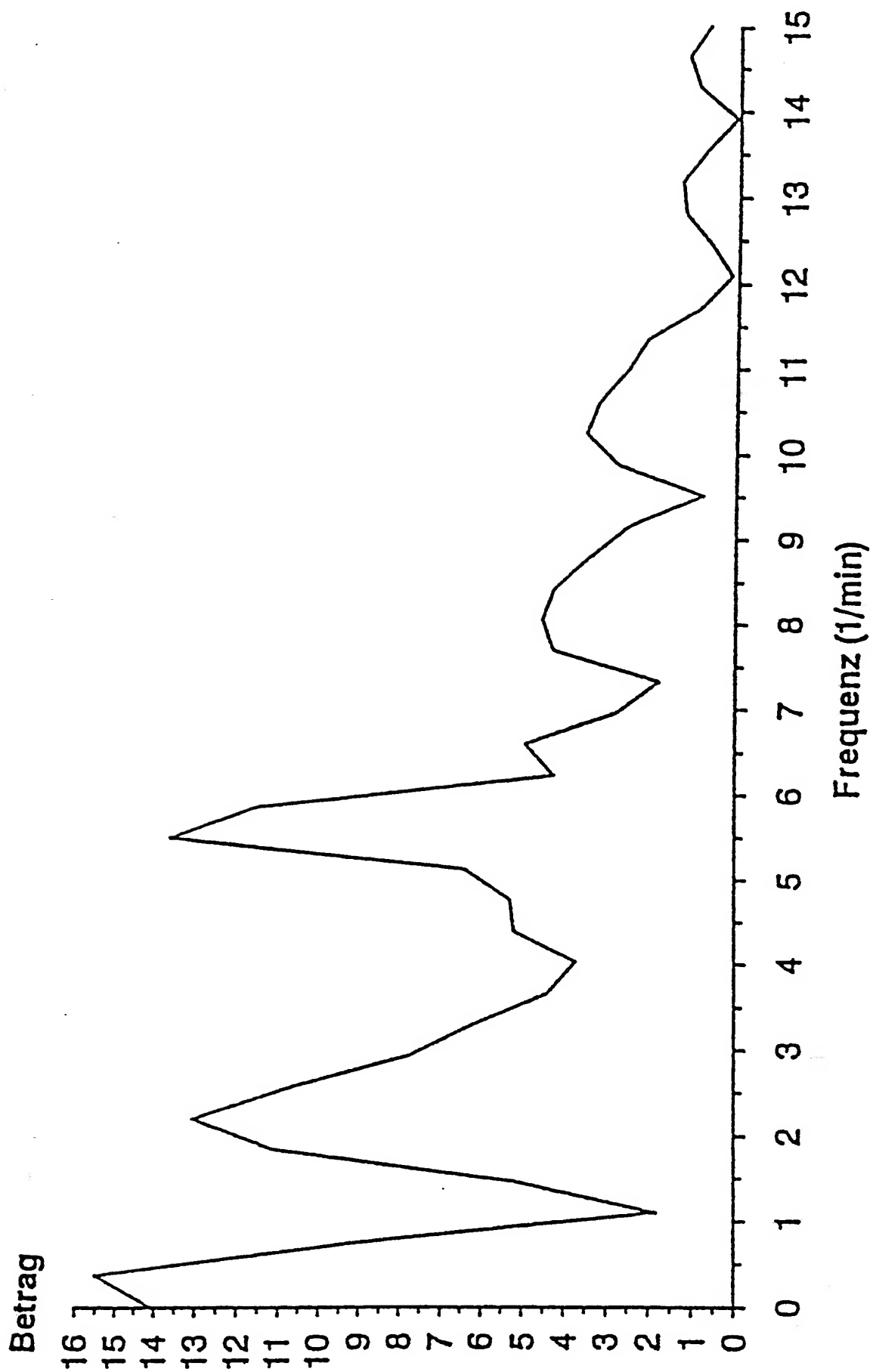


Fig. 4

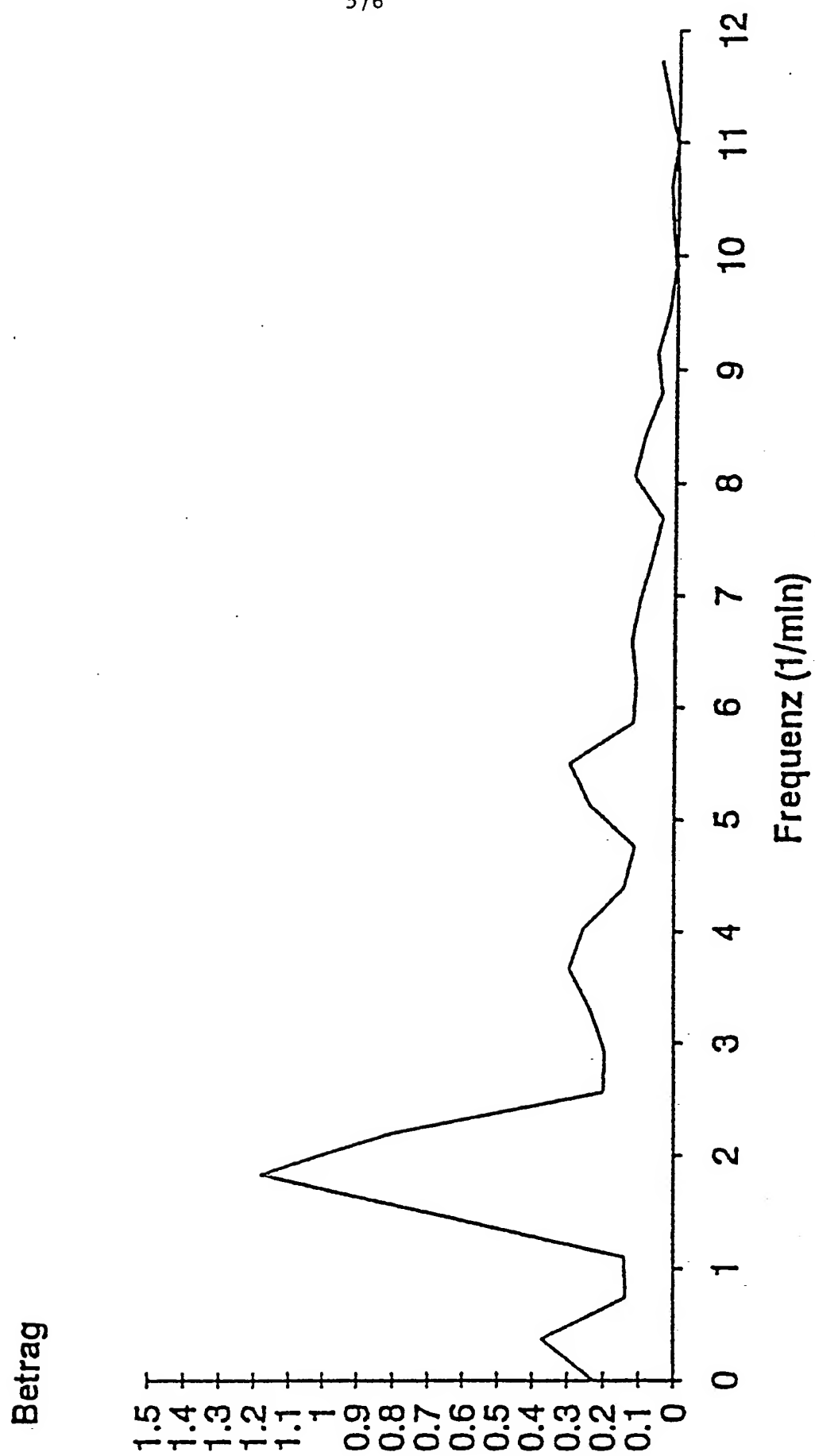


Fig. 5

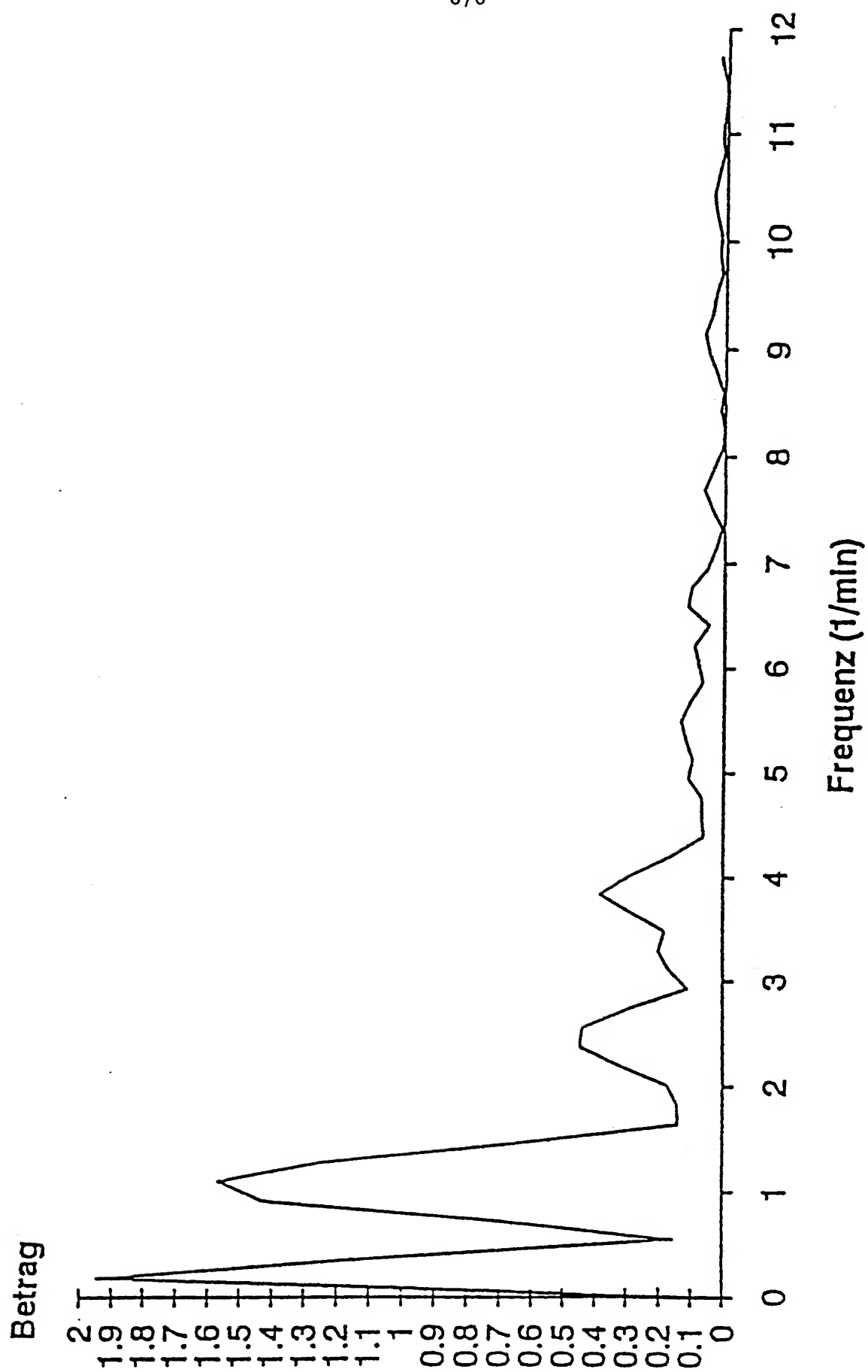


Fig. 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE92/00904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5

A61K 31/557; A61K 49/04; A61K 49/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 100, No. 13 Columbus, Ohio, US; abstract No. 97374u, & JPN. HEART J. Vol. 24, No. 4, 1983, pages 641-647 Y. UCHIDA 'Effects of a prostaglandin I2 analog, ZK 36734 on recurring reduction of coronary blood flow.'	1-10
X, Y	EP, A,0 217 419 (W. E. SHELL) 8 April 1987 see page 2, line 10- line 17; see page 6, line 2- line 14; see page 17; claims	1-10
Y	EP, A,0 407 148 (THE GREEN CROSS CORPO- RATION) 9 January 1991; see claims	1-10
X	EP, A,0 385 859 (R.L. CERIANI) 5 September 1990; see page 4, line 31- line 37; see page 6, line 47- line 53; claims &, A,	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 December 1992 (28.12.92)

Date of mailing of the international search report

25 January 1993 (25.01.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE92/00904

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, A, 8 600 808 (SCHERING A.G.) 13 February 1986; cited in the application ---	1-10
Y	WO, A, 8 904 828 (SCHERING A.G.) 1 June 1989 see page 7, paragraph 2; claims ---	1-10
Y	EUR. J. CLIN. PHARMACOL. Vol. 41, No. 2, 1991, GERMANY; pages 131-136 L. CASPARY 'Intravenous infusion of iloprost in arterial occlusive disease: dose-dependent effects on skin microcirculation' & MEDLINE AN=92077077 ---	1-10
T	J. AM. COLL. CARDIOL. Vol. 16, No. 4, October 1990, U.S.A. pages 770-778 CW. ABBOTTSMITH 'Fate of patients with acute myocardial infarction with patency of the infarct-related vessel achieved with successful thrombolysis versus rescue angioplasty.' & MEDLINE AN=91010307 -----	1-10

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. DE 9200904
SA 66832**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 28/12/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0217419	08-04-87	US-A- 4820732	11-04-89
		JP-A- 62167728	24-07-87
		US-A- 4955878	11-09-90

EP-A-0407148	09-01-91	JP-A- 4066540	02-03-92
		CA-A- 2020368	06-01-91

EP-A-0385859	05-09-90	CA-A- 2010511	01-09-90
		JP-A- 2300139	12-12-90

WO-A-8600808	13-02-86	DE-A- 3427797	06-02-86
		DE-A- 3585282	05-03-92
		EP-A, B 0191792	27-08-86
		JP-T- 61502819	04-12-86
		US-A- 5049582	17-09-91

WO-A-8904828	01-06-89	DE-A- 3740838	08-06-89
		BE-A- 1001327	26-09-89
		CH-A- 677790	28-06-91
		EP-A- 0349621	10-01-90
		FR-A- 2623807	02-06-89
		GB-A- 2231045	07-11-90
		JP-T- 2502379	02-08-90
US-A- 5010065	23-04-91		

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A61K31/557; A61K49/04; A61K49/00		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ⁹	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 100, no. 13 Columbus, Ohio, US; abstract no. 97374u, & JPN. HEART J. Bd. 24, Nr. 4, 1983, Seiten 641 - 647 Y. UCHIDA 'Effects of a prostaglandin I2 analog, ZK 36734 on recurring reduction of coronary blood flow.'	1-10
X,Y	EP,A,0 217 419 (W. E. SHELL) 8. April 1987 siehe Seite 2, Zeile 10 - Zeile 17 siehe Seite 6, Zeile 2 - Zeile 14 siehe Seite 17; Ansprüche	1-10
	-/--	
<p>⁹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
28.DEZEMBER 1992		25.01.93
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
EUROPAISCHES PATENTAMT		BERTE M.J.

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 407 148 (THE GREEN CROSS CORPORATION) 9. Januar 1991 siehe Ansprüche ----	1-10
X	EP,A,0 385 859 (R. L. CERIANI) 5. September 1990 siehe Seite 4, Zeile 31 - Zeile 37 siehe Seite 6, Zeile 47 - Zeile 53; Ansprüche & ,A, ----	1-10
Y	WO,A,8 600 808 (SCHERING A. G.) 13. Februar 1986 in der Anmeldung erwähnt ----	1-10
Y	WO,A,8 904 828 (SCHERING A. G.) 1. Juni 1989 siehe Seite 7, Absatz 2; Ansprüche ----	1-10
Y	EUR. J. CLIN. PHARMACOL. Bd. 41, Nr. 2, 1991, GERMANY Seiten 131 - 136 L. CASPARY 'Intravenous infusion of iloprost in arterial occlusive disease: dose-dependent effects on skin microcirculation.' & MEDLINE AN=92077077 ----	1-10
T	J. AM. COLL. CARDIOL. Bd. 16, Nr. 4, Oktober 1990, U.S.A. Seiten 770 - 778 CW. ABBOTTSMITH 'Fate of patients with acute myocardial infarction with patency of the infarct-related vessel achieved with successful thrombolysis versus rescue angioplasty.' & MEDLINE AN=91010307 -----	1-10

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 9200904
SA 66832

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

28/12/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0217419	08-04-87	US-A- 4820732	11-04-89
		JP-A- 62167728	24-07-87
		US-A- 4955878	11-09-90

EP-A-0407148	09-01-91	JP-A- 4066540	02-03-92
		CA-A- 2020368	06-01-91

EP-A-0385859	05-09-90	CA-A- 2010511	01-09-90
		JP-A- 2300139	12-12-90

WO-A-8600808	13-02-86	DE-A- 3427797	06-02-86
		DE-A- 3585282	05-03-92
		EP-A, B 0191792	27-08-86
		JP-T- 61502819	04-12-86
		US-A- 5049582	17-09-91

WO-A-8904828	01-06-89	DE-A- 3740838	08-06-89
		BE-A- 1001327	26-09-89
		CH-A- 677790	28-06-91
		EP-A- 0349621	10-01-90
		FR-A- 2623807	02-06-89
		GB-A- 2231045	07-11-90
		JP-T- 2502379	02-08-90
		US-A- 5010065	23-04-91
